



⑪ Anmelder:

Byk Gulden Lomberg Chemische Fabrik GmbH,
78467 Konstanz, DE

⑯ Aktenzeichen: 197 52 843.0
⑯ Anmeldetag: 28. 11. 97
⑯ Offenlegungstag: 1. 7. 99

⑫ Erfinder:

Dietrich, Rango, Dr., 78465 Konstanz, DE; Ney,
Hartmut, 78464 Konstanz, DE

⑯ Entgegenhaltungen:

US 47 86 505
EP 2 44 380 A2
Chem. Abstr. 119:210719;

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑯ Arzneimittelzubereitung in Tabletten- oder Pelletform für Pantoprazol und Omeprazol

⑯ Es wird eine perorale Arzneimittelzubereitung in Pellet- oder Tablettenform für die säurelabilen Pyridin-2-ylmethysulfinyl-1H-benzimidazole Pantoprazol und Omeprazol, umfassend einen alkalischen Pellet- oder Tablettenkern und einen Überzug aus einem oder mehreren für magensaftresistente Überzüge verwendbaren Filmbildner(n) angegeben, wobei der in direktem Kontakt mit dem Pellet- oder Tablettenkern stehende Überzug aus neutralisiertem Filmbildner besteht. Die neue Zubereitung zeichnet sich durch eine vereinfachte Herstellbarkeit sowie durch eine hohe Stabilität aus.

Pantoprazole and omeprazole film tablet and pellet used for treating conditions associated with elevated gastric acid secretion**Publication number:** DE19752843**Publication date:** 1999-07-01**Inventor:** DIETRICH RANGO DR (DE); NEY HARTMUT (DE)**Applicant:** BYK GULDEN LOMBERG CHEM FAB (DE)**Classification:**

- **international:** A61K9/16; A61K9/28; A61K9/30; A61K9/50;
A61K31/4439; A61P1/04; A61K9/20; A61K9/16;
A61K9/28; A61K9/30; A61K9/50; A61K31/4427;
A61P1/00; A61K9/20; (IPC1-7): A61K31/44; A61K9/28

- **European:** A61K9/16H6F; A61K9/28H6B; A61K9/28K;
A61K9/50H6B; A61K31/4439

Application number: DE19971052843 19971128**Priority number(s):** DE19971052843 19971128[Report a data error here](#)**Abstract of DE19752843**

Pantoprazole and omeprazole tablets and pellets have a core containing the active ingredient coated with a neutralized gastric acid-resistant film former to improve stability. A pantoprazole or omeprazole tablet or pellet for oral administration comprises: (a) a core containing the active ingredient as an alkali salt and/or with the addition other alkaline substances; and (b) a core coating of neutralized gastric acid-resistant film former; and optionally (c) one or more additional coatings of gastric acid-resistant film formers. An Independent claim is also included for the preparation of the tablets and pellets.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

Beschreibung

Gegenstand der Erfindung

5 Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf eine perorale Arzneimittelzubereitung in Pellet- oder Tabletttenform für Pantoprazol und Omeprazol sowie Verfahren zur Herstellung dieser peroralen Arzneimittelzubereitungen.

Stand der Technik

10 Pyridin-2-yl-methylsulfinyl-1H-benzimidazole, wie sie beispielsweise aus EP-A-0005129, EP-A-0166287, EP-A-0174726 und EP-A-0268956 bekannt sind, besitzen aufgrund ihrer H⁺/K⁺-ATPase hemmenden Wirkung in erheblichem Maße Bedeutung bei der Therapie von Krankheiten, die von einer erhöhten Magensaftsekretion herrühren. Beispiele für im Handel befindliche Wirkstoffe aus dieser Gruppe sind 5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Omeprazol), 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Pantoprazol), 2-[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridinyl]-methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Lansoprazol) und 2-[(4-(3-methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Rabeprazol).

15

Wegen ihrer starken Neigung zur Zersetzung in neutraler und insbesondere saurer Umgebung, wobei auch stark gefärbte Zersetzungprodukte entstehen, ist es für orale Zubereitungen erforderlich, die Wirkstoffe zum einen in alkalischer 20 Umgebung zu halten und zum anderen vor der Einwirkung von Säuren zu schützen. Es ist allgemein bekannt, Tabletten oder Pellets, die einen säurelabilen Wirkstoff enthalten, mit einem magensaftresistenten Überzug zu beschichten, der sich nach der Magenpassage im alkalischen Milieu des Darms rasch auflöst. Bei den stark säurelabilen Pyridin-2-ylmethylsulfinyl-1H-benzimidazolen hat es sich als besonders zweckmäßig erwiesen, diese im Tablettenkern oder in Pellets in Form ihrer alkalischen Salze, beispielsweise als Natrium- oder Magnesiumsalze, und/oder zusammen mit alkalischen 25 Substanzen zu verarbeiten.

Da es sich bei den für magensaftresistente Überzüge in Frage kommenden Stoffen um solche mit freien Carboxylgruppen handelt, ergibt sich das Problem, daß der magensaftresistente Überzug wegen des alkalischen Milieus im Innern von innen heraus an- oder gar aufgelöst wird und die freien Carboxylgruppen die Zersetzung der Wirkstoffe fördern. Es ist daher erforderlich, zwischen dem magensaftresistenten Überzug und dem alkalischen Tablettenkern oder Pellet eine isolierende Zwischenschicht (subcoating) vorzusehen.

In der EP-A-0247983 wird vorgeschlagen, Kerne, die den Wirkstoff Omeprazol zusammen mit alkalischen Verbindungen oder als alkalisch es Salz enthalten, mit mindestens einer in Wasser löslichen oder in Wasser rasch zerfallenden Schicht aus nicht sauren, inerten pharmazeutisch annehmbaren Substanzen zu beschichten, bevor die magensaftresistente Schicht aufgebracht wird. Die Zwischenschicht bzw. Zwischenschichten wirken als pH-puffernde Zonen, in der 35 die von außen hineindiffundierenden Wasserstoffionen mit den aus dem alkalischen Kern diffundierenden Hydroxylienen reagieren können. Um die Pufferkapazität der Zwischenschicht zu erhöhen, wird vorgeschlagen, Puffersubstanzen in die Zwischenschicht(en) einzuarbeiten. In der Praxis ist es nach diesem Verfahren möglich, einigermaßen stabile Zubereitungen zu erhalten. Jedoch benötigt man relativ dicke Zwischenschichten um die bereits bei einer nur geringfügigen Zersetzung auftretenden unansehnlichen Verfärbungen zu vermeiden. Außerdem ist bei der Herstellung ein erheblicher 40 Aufwand zur Vermeidung von Feuchtigkeitsspuren zu treiben.

In der EP-A-0 519 365 wird für den Wirkstoff Pantoprazol eine Formulierung nach dem Prinzip des mit einer wasserlöslichen Zwischenschicht und einer magensaftresistenten Schicht überzogenen alkalischen Kerns vorgeschlagen, bei dem eine verbesserte Stabilität durch Verwendung von Polyvinylpyrrolidon und/oder Hydroxypropylmethylcellulose als Bindemittel für den alkalischen Kern erreicht wird.

Aus der EP-A-0 342 522 ist eine Formulierung für säureempfindliche Benzimidazole bekannt, bei der sich zwischen dem alkalischen Kern und dem magensaftresistenten Überzug eine Zwischenschicht befindet, die aus einem nur wenig wasserlöslichen filmbildenden Material, wie Ethylcellulose und Polyvinylacetat, und einem darin suspendierten wenig wasserlöslichen feinkörnigen anorganischen oder organischen Material, wie beispielsweise Magnesiumoxid, Siliziumoxid oder Sucrosefettsäureestern, zusammengesetzt ist.

Aus der JP-A-59020219 ist eine magensaftresistente Zubereitung für säurelabile Wirkstoffe bekannt, die unter dem magensaftresistenten Überzug eine Zwischenschicht aus einem filmbildenden Material, wie Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose und Hydroxypropylmethylcellulosephthalat mit einem Gehalt an höheren Fettsäuren vor sieht.

In der DE-A-32 33 764 wird für magensaftresistente Zubereitungen eine Zwischenschicht vorgeschlagen, die aus einem wasserlöslichen Celluloseether und einer wasserlöslichen ein- oder mehrbasigen organischen Säure, wie beispielsweise Zitronensäure, Weinsäure und dergleichen, gebildet wird.

Im US-Patent 4,017,647 wird die Herstellung magensaftresistenter Überzüge nach folgendem Verfahren beschrieben: Die feste Arzneiform wird zunächst mit einer wässrigen Lösung einer filmbildenden Polymersubstanz mit Carboxylgruppen, die durch Salzbildung neutralisiert sind, überzogen. Die fertig überzogene feste Arzneiform wird dann in Kontakt 60 mit einer starken anorganischen Säure gebracht, woraufhin in der äußeren Schicht des Überzugsfreie Carboxylgruppen gebildet werden, die für die gewünschte Magensaftresistenz sorgen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, eine perorale Arzneimittelzubereitung in Pellet- oder Tabletttenform für Pantoprazol und Omeprazol zur Verfügung zu stellen, die sich durch eine hohe Resistenz gegen durch Feuchtigkeit und sonstige Einflüsse verursachte Zersetzung und Verfärbung des Wirkstoffs auszeichnet. Eine weitere Aufgabe ist darin zu sehen, mit möglichst wenig Hilfsstoffen auszukommen bei gleichzeitiger Verkürzung der Prozeßzeiten.

Es wurde nun überraschenderweise festgestellt, daß diese Aufgaben gelöst werden durch alleinige Verwendung eines für magensaftresistente Überzüge verwendbaren Filmbildners in teils neutralisierter Form.

Beschreibung der Erfindung

Gegenstand der Erfindung ist daher eine perorale Arzneimittelzubereitung in Pellet- oder Tabletttenform für Pantoprazol oder Omeprazol, bestehend aus einem alkalischen Pellet- oder Tablettkenkern, enthaltend den Wirkstoff in Form seines alkalischen Salzes und/oder unter Zusatz von alkalischen Stoffen, und einem Überzug aus einem oder mehreren für magensaftresistente Überzüge verwendbaren Filmbildner(n), wobei die Arzneimittelzubereitung dadurch gekennzeichnet ist, daß der in direktem Kontakt mit dem Kern stehende Überzug aus neutralisierten Filmbildner besteht.

Weitere Gegenstände ergeben sich aus den Unteransprüchen.

Die erfindungsgemäßen peroralen Arzneimittelzubereitungen zeichnen sich gegenüber dem Stand der Technik durch eine überraschend hohe Stabilität aus. Von besonderem Vorteil ist, daß für die Herstellung des magensaftresistenten Überzugs mit einem einzigen Überzugsmaterial gearbeitet werden kann. Da das magensaftresistente Filmmaterial sowohl in der neutralisierten als auch in der ursprünglichen Form aus wäßriger Lösung bzw. wäßriger Dispersion aufgebracht werden kann, erübrigt sich der Einsatz organischer Lösungsmittel.

Für eine alkalische Reaktion des Pellet- oder Tablettkenkerns wird diesem – sofern die gewünschte Erhöhung des pH-Wertes nicht bereits durch Verwendung des Wirkstoff-Salzes erzielt wird – eine anorganische Base beigemischt. Hier seien beispielsweise die pharmakologisch verträglichen Alkali-, Erdalkali- oder Erdmetallsalze schwächer Säuren sowie die pharmakologisch verträglichen Hydroxide und Oxide von Erdalkali- und Erdmetallen genannt. Als beispielhafte hervorzuhebende Base sei Natriumcarbonat genannt. Als alkalische Wirkstoffsalze seien beispielhaft Lithium-, Natrium-, Kalium-, Magnesium-, Calcium-, Titan-, Ammonium- oder Guanidiniumsalze genannt. Besonders erwähnenswert sind das Pantoprazol-Natriumsalz und das Omeprazol-Magnesiumsalz.

Neben Füllstoff und Bindemittel kommen bei der Tablettkenherstellung noch weitere Hilfsstoffe, insbesondere Gleit- und Trennmittel sowie Tablett-Sprengmittel zum Einsatz. Als Bindemittel kommt insbesondere Polyvinylpyrrolidon in verschiedenen Polymerisationsgraden in Frage. Als Gleit- und Trennmittel seien beispielsweise höhere Fettsäuren und deren Alkali- und Erdalkalisalze, wie z. B. Calciumstcarat genannt. Als Tablett-Sprengmittel kommen insbesondere chemisch indifferente Mittel in Frage. Als bevorzugtes Tablett-Sprengmittel seien (quer)vernetztes Polyvinylpyrrolidon, quervernetzte Natrium-Carboxymethylcellulosen und Natrium-Stärkeglykolat genannt.

Bezüglich bevorzugter Füllstoffe, Bindemittel und gegebenenfalls weiterer Hilfsstoffe wird auf die Ausführungen im europäischen Patent 589981 verwiesen.

Bezüglich der auf den Pellet- bzw. Tablettken aufzubringenden magensaftresistenten Überzugsmaterialien seien als verwendbare Filmpolymer beispielsweise Methacrylsäure/Methacrylsäuremethylester-Copolymerisat bzw. Methacrylsäure/Methacrylsäureethylester-Copolymerisat (Eudragit® L) oder Cellulose-Derivate wie Carboxymethylcellulose (CMEC, Duodcel), Celluloseacetatphthalat (CAP), Celluloseacetattrimellitat (CAT), Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HP50, HP55), Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat (HPCAS) oder Polyvinylacetatphthalat genannt, denen gewünschtenfalls noch Weichmacher (wie etwa Propylenglykol) und/oder weitere Zusatz- und Hilfsstoffe (z. B. Pigmente) beigefügt werden können.

Welche magensaftresistenten Überzugsmittel prinzipiell verwendet werden können, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens bekannt. Beispielsweise sei auf die Ausführungen in den europäischen Patenten 247983 und 589981 verwiesen. Vorteilhafterweise werden wäßrige Lösungen (für den neutralisierten Anteil) bzw. Dispersionen geeigneter magensaftresistenter Polymere, wie beispielsweise ein Methacrylsäure/Methacrylsäuremethylester-Copolymerisat bzw. Methacrylsäure/Methacrylsäureethylester-Copolymerisat, gewünschtenfalls unter Zusatz geeigneter Weichmacher (z. B. Triethylcitrat) und/oder weiterer Zusatz- und Hilfsstoffe wie Glycerolester verwendet. Vorzugsweise wird als Glycerolester Glycerolmonostearat zugesetzt, das die Wasserdampfdurchlässigkeit der wäßrig aufgetragenen Schicht reduziert, ohne die Auflösungsgeschwindigkeit im Dünndarm zu beeinträchtigen.

Das Auftragen des Überzugsmaterials erfolgt auf übliche Weise mit den für diese Zwecke geläufigen Apparaturen. Das mit dem Tablett- bzw. Pelletkern direkt in Kontakt stehende magensaftresistente Filmmaterial wird erfindungsgemäß in neutralisierter Form aufgebracht. Hierfür wird die benötigte Menge Filmbildner, die vorzugsweise als wäßrige Dispersion vorliegt, mit einer Base behandelt die in der Lage ist, die freien Carboxylgruppen des Filmbildners zu neutralisieren. Als geeignete Basen seien genannt Alkalicarbonate, wie z. B. Kaliumcarbonat, oder Alkalihydroxide, wie z. B. Natriumhydroxid, Ammoniumhydroxid oder Amine, wie beispielsweise Triethanolamin.

Die wäßrige Lösung des magensaftresistenten polymeren Filmbildners mit den neutralisierten Carboxylgruppen (die auch durch Auflösung der entsprechenden, in fester Form vorliegenden Salze hergestellt werden kann) zeigt üblicherweise einen pH-Wert von 4 bis 8, jedoch sind auch höhere pH-Werte, die auf einen Überschuß an Base zurückzuführen sind, nicht von Nachteil, da der Tablett- bzw. Pelletkern ohnehin basisch reagiert.

Diese Lösung wird nun in üblicher Weise in einem dafür geeigneten Gerät auf die Pellet- bzw. Tablettkenne aufgesprüh, bis eine ausreichende Schichtdicke erreicht ist. Anschließend wird eine Dispersion des magensaftresistenten polymeren Filmbildners in üblicher Weise aufgesprüh, bis eine ausreichende Schichtdicke erreicht ist. Hierzu wird vorteilhafterweise der gleiche Filmbildner verwendet, wie er in neutralisierter Form eingesetzt wurde. Es kann aber auch jedes beliebige andere magensaftresistente Überzugsmaterial verarbeitet werden.

In einer Ausgestaltung der Erfindung erfolgt der Übergang von neutralisiertem zu unbehandeltem magensaftresistenten Filmmaterial kontinuierlich. Hierzu wird das im Behälter der Dragiervorrichtung vorgelegte, mittels Pumpe in den Drapierkessel beförderte und dort versprühte filmbildende Material in seiner Zusammensetzung kontinuierlich von "neutralisiert" nach "nicht neutralisiert" geändert. Dies kann durch kontinuierliche Zugabe von nicht neutralisiertem Filmmaterial zu dem im Behälter vorliegenden neutralisierten Filmmaterial geschehen. Hierzu wartet man zunächst mit der Zugabe von nicht neutralisiertem Filmmaterial so lange, bis die Pellet- bzw. Tablettkenne sicher mit einer durchgehenden Schicht an neutralisiertem Filmmaterial überzogen sind. Andererseits ist am Ende der Zugabe von nicht neutralisiertem Filmmaterial sicherzustellen, daß kein oder nur noch eine geringe Menge an neutralisiertem Filmmaterial im Behälter vorliegt. Technisch wird die optimale Zuführung des jeweils gewünschten Filmmaterials am besten so gelöst, daß die beiden Filmmaterialien in zwei getrennten, über ein T-Stück mit der Pumpe verbundenen Behältern vorgelegt werden,

und daß anfangs ausschließlich neutralisiertes und am Ende ausschließlich nicht neutralisiertes Filmmaterial aufgesprührt wird.

Beispiele

5

Die folgenden Formulierungsbeispiele erläutern die Erfindung näher, ohne sie einzuschränken.

10

Beispiel 1

20

Tabletten

I. Herstellung des unüberzogenen Kerns

a) Pantoprazol-Na \times 1,5 H ₂ O	45,1 mg
b) Natriumcarbonat	10,0 mg
c) Mannitol	42,7 mg
d) Polyvidon, unlöslich	50,0 mg
e) Polyvidon K90	4,0 mg
f) Calciumstearat	3,2 mg
	<u>155,0 mg</u>

25 a) wird mit einem Teil von b), c) und d) vermischt. Der Rest von b) und c) wird in die klare wässrige Lösung von e) gegeben und mit b) auf einen pH-Wert >10 eingestellt. Mit dieser Lösung wird in der Wirbelschicht granuliert. Dem getrockneten Granulat wird der Rest von d) sowie f) zugesetzt und das Granulat auf einer geeigneten Tablettenmaschine verpreßt.

II. Schicht mit neutralisiertem magensaftresistenten Filmmaterial

g) Eudragit® L 30 D	9,84 mg
h) Triethylcitrat	0,29 mg
i) Natriumcarbonat	0,78 mg
	<u>10,91 mg</u>

35 Gesamtgewicht pro beschichtetem Kern 165,91 mg

40 i) wird in 22 mg Wasser gelöst, dann wird g) und nach dessen Auflösung h) zugegeben.
Die unter I. erhaltenen Tablettenkerne werden in einem geeigneten Gerät mit der oben erhaltenen Lösung in der errechneten Schichtdicke überzogen.

III. Magensaftresistenter Überzug

k) Eudragit® L 30 D	13,64 mg
l) Triethylcitrat	1,36 mg
	<u>15,00 mg</u>

45 Gesamtgewicht pro magensaftresistenter Filmtablette 180,91 mg

50 k) wird mit Wasser verdünnt und l) zugesetzt. Die Dispersion wird vor der Verarbeitung gesiebt.
Auf die unter II. erhaltenen beschichteten Kerne wird III. in geeigneten Apparaturen aufgesprührt.

Beispiel 2

55

Tabletten:

I. Herstellung des unüberzogenen Kerns

a) Pantoprazol	30,0 mg
b) Natriumcarbonat	7,5 mg
c) Mannitol	32,0 mg
d) Polyvidon, unlöslich	50,0 mg
e) Polyvidon K90	3,0 mg
f) Calciumstearat	2,4 mg
	<u>112,0 mg</u>

Die Herstellung der Kerne erfolgt analog Beispiel 1 Punkt I.

II. Schicht mit neutralisiertem magensaftresistenten Filmmaterial

g) Eudragit® L 30 D	9,84 mg
h) Triethylcitrat	0,29 mg
i) Natriumcarbonat	<u>0,78 mg</u>
	<u>10,91 mg</u>

Gesamtgewicht pro beschichtetem Kern 123,31 mg

5

i) wird in 22 mg Wasser gelöst, dann wird g) und nach dessen Auflösung h) zugegeben.

Die unter I. erhaltenen Tablettenkerne werden in einem geeigneten Gerät mit der oben erhaltenen Lösung in der errechneten Schichtdicke überzogen.

10

III. Magensaftresistenter Überzug

k) Eudragit® L 30 D	13,64 mg
l) Triethylcitrat	<u>1,36 mg</u>
	<u>15,00 mg</u>

Gesamtgewicht pro magensaftresistenter Filmtablette 138,31 mg

15

20

k) wird mit Wasser verdünnt und l) zugesetzt. Die Dispersion wird vor der Verarbeitung gesiebt.
Auf die unter II. erhaltenen beschichteten Kerne wird III. in geeigneten Apparaturen aufgesprührt.

25

Beispiel 3

Tabletten

I. Herstellung des unüberzogenen Kerns

30

a) Omeprazol-Na	42,6 mg
b) Natriumcarbonat	10,0 mg
c) Mannitol	42,7 mg
d) Polyvidon, unlöslich	50,0 mg
e) Polyvidon K90	4,0 mg
f) Calciumstearat	<u>3,2 mg</u>
	<u>152,5 mg</u>

35

Die Herstellung der Kerne erfolgt analog Beispiel 1 Punkt I.

40

II. Schicht mit neutralisiertem magensaftresistenten Filmmaterial

g) Eudragit® L 30 D	9,84 mg
h) Triethylcitrat	0,29 mg
i) Natriumcarbonat	<u>0,78 mg</u>
	<u>10,91 mg</u>

Gesamtgewicht pro beschichtetem Kern 163,41 mg

50

i) wird in 22 mg Wasser gelöst, dann wird g) und nach dessen Auflösung h) zugegeben.

Die unter I. erhaltenen Tablettenkerne werden in einem geeigneten Gerät mit der oben erhaltenen Lösung in der errechneten Schichtdicke überzogen.

55

III. Magensaftresistenter Überzug:

k) Eudragit® L 30 D	13,64 mg
l) Triethylcitrat	<u>1,36 mg</u>
	<u>15,00 mg</u>

Gesamtgewicht pro magensaftresistenter Filmtablette 178,41 mg

60

k) wird mit Wasser verdünnt und l) zugesetzt. Die Dispersion wird vor der Verarbeitung gesiebt.

Auf die unter II. erhaltenen vorisolierten Kerne wird III. in geeigneten Apparaturen aufgesprührt.

65

Beispiel 4

Tabletten

5

I. Herstellung des unüberzogenen Kerns

Die Herstellung der Kerne erfolgt nach Beispiel 3 Punkt I.

10 II. Lösung mit dem neutralisierten magensaftresistenten Filmmaterial

g) Eudragit® L 30 D	9,15 mg
h) Triethylcitrat	0,91 mg
i) Natriumcarbonat	0,73 mg
	<u>10,79 mg</u>

15

III. Dispersion mit dem magensaftresistenten Filmmaterial:

k) Eudragit® L 30 D	13,64 mg
l) Triethylcitrat	<u>1,36 mg</u>
	<u>15,00 mg</u>

25 Die Bestandteile für die Lösung II werden in Wasser (20,5 mg) gelöst und in Behälter A gefüllt. Die Bestandteile für Dispersion III werden in Wasser (30 mg) dispergiert und in Behälter B gefüllt. Behälter A und B sind untereinander über ein T-Stück mit der Schlauchpumpe verbunden, die die Druckluft-Sprühdüse des Dragierkessels versorgt. Die Zuleitungen der Behälter A und B zum T-Stück sind jeweils mit einem Absperrhahn versehen.

30 Die Beschichtung der Tabletten im Dragierkessel mittels Besprühung wird so vorgenommen, daß zunächst nur Flüssigkeit aus Behälter A der Schlauchpumpe zugeführt wird. Dann wird in wachsendem Anteil Flüssigkeit auch aus Behälter B zugeführt. Für die letzten 40% an Schichtdicke wird Flüssigkeit ausschließlich aus Behälter B zugeführt.

Die Beschichtung wird so lange durchgeführt, bis ein Gewichtszuwachs von ca. 25 mg/Tbl. erreicht ist.

Beispiel 5

35

Pellets

I. Starterpellets

a) Saccharose Pellets (0,7–0,85 mm)	950,0 g
b) Hydroxypropylmethylcellulose 2910 (USP)	50,0 g

II. Aktivpellets

c) Omeprazol	403,0 g
d) Hydroxypropylmethylcellulose 2910 (USP)	40,3 g

50 c) und d) werden nacheinander in 30% Isopropanol gelöst und auf 900 g der unter I. erhaltenen Pellets I. in der Wirbelschicht (Wurster-Verfahren) aufgesprührt.

III. Mit neutralisiertem magensaftresistenten Filmmaterial überzogene Pellets

55 Der Überzug erfolgt analog zu der bei Tabletten beschriebenen Vorgehensweise im Kessel oder in der Wirbelschicht.

IV. Magensaftresistent überzogene Pellets

Der Überzug erfolgt analog zu der bei Tabletten beschriebenen Vorgehensweise im Kessel oder in der Wirbelschicht. Anschließend werden die Pellets in Kapseln geeigneter Größe (z. B. 1) abgefüllt.

60

Patentansprüche

1. Perorale Arzneimittelzubereitung in Pellet- oder Tablettenform für Pantoprazol oder Omeprazol, bestehend aus einem alkalischen Pellet- oder Tablettenkern, enthaltend den Wirkstoff in Form seines alkalischen Salzes und/oder unter Zusatz von alkalischen Stoffen, und einem Überzug aus einem oder mehreren für magensaftresistente Überzüge verwendbaren Filmbildner(n), dadurch gekennzeichnet, daß der in direktem Kontakt mit dem Pellet- oder Tablettenkern stehende Überzug aus neutralisiertem Filmbildner besteht.
2. Perorale Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Filmbildner Methacrylsäure-

re/Methacrylsäuremethylester Copolymerisate, Methacrylsäure/Methacrylsäureethylester-Copolymerisate, Cellulose-Derivate und/oder Polyvinylacetatphthalate verwendet werden.

3. Perorale Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß als Cellulosederivate Carboxymethylethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, Celluloseacetattrimellitat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und/oder Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat verwendet werden. 5

4. Perorale Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der neutralisierte Filmbildner durch Umsetzung des Filmbildners mit einer oder mehreren Basen hergestellt wird, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Alkalcarbonaten, Alkalihydroxiden, Ammoniumhydroxid und Aminen.

5. Perorale Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Pantoprazol oder Omeprazol in Form ihres Lithium-, Natrium-, Kalium-, Magnesium-, Calcium-, Titan-, Ammonium- oder Guanidiniumsalzes eingesetzt werden. 10

6. Perorale Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als magensaftresistenter Filmbildner Methacrylsäure/Methacrylsäuremethylester-Copolymerisat verwendet wird.

7. Perorale Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die magensaftresistente, dünn-darmlösliche Schicht zusätzlich einen Glycerolester enthält. 15

8. Perorale Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß als Glycerolester Glycerolmonostearat verwendet wird.

9. Perorale Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß auf die magensaftresistente Schicht eine weitere, wasserlösliche Schicht aufgebracht ist.

10. Perorale Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die weitere, wasserlösliche Schicht als Filmbildner Hydroxypropylmethylcellulose enthält. 20

11. Perorale Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß zwischen dem direkt auf den Kern aufgebrachten neutralisierten Filmbildner und dem nicht neutralisierten äußeren Filmbildner bezüglich des Neutralisierungsgrades ein fließender Übergang besteht.

12. Verfahren zur Herstellung einer peroralen Arzneimittelzubereitung in Pellet- oder Tablettform für Pantoprazol oder Omeprazol in Form ihrer alkalischen Salze und/oder unter Zusatz von alkalischen Stoffen, dadurch gekennzeichnet, daß direkt auf den Pellet- oder Tablettkern ein Überzug aus neutralisiertem magensaftresistenten Filmbildner und anschließend darauf ein Überzug aus nicht neutralisiertem magensaftresistenten Filmbildner aufgetragen wird. 25

13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Filmbildner aus wäßriger Lösung bzw. Dispersion aufgetragen wird. 30

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -